

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
SERVICE DE NEUROLOGIE

FACULTÉ DE MÉDECINE
PROFESSEUR: G. DE MORSIER

**Le traitement des encéphalopathies
traumatiques par une nouvelle association
organo-magnésienne: «CIRTONAL N»**

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Hossein MOVARREKHI
d'IRAN

Thèse N° 2493

NYON
IMPRIMERIE TH. MUHLETHALER S. A.
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

SERVICE DE NEUROLOGIE

FACULTÉ DE MÉDECINE

PROFESSEUR: G. DE MORSIER

**Le traitement des encéphalopathies
traumatiques par une nouvelle association
organo-magnésienne: «CIRTONAL N»**

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Hossein MOVARREKHI
d'IRAN

Thèse N° 2493



NYON

IMPRIMERIE TH. MUHLETHALER S. A.

1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur *G. de Morsier*, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 mai 1957.

Le doyen :
Eric Martin

Thèse N° 2493

Que Monsieur le professeur *Georges de Morsier*, Chef du Service de Neurologie de l'Université de Genève, qui a bien voulu nous suggérer l'idée de cette thèse et en prendre la direction, veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Nous prions Monsieur le professeur *Victor Demole*, titulaire de la chaire de Pharmacologie de l'Université de Lausanne, de croire à notre profonde gratitude pour les précieux conseils dont il nous a fait bénéficier pour ce travail.

Nous remercions les Docteurs *Louis A. Gaillard*, ancien chef de clinique du Service de Neurologie de Genève et *Gérard Gauthier*, assistant du Service de Neurologie de Genève, de l'appui qu'ils nous ont accordé.

A MES PARENTS

En témoignage de reconnaissance
filiale pour l'affectueuse compréhension
et l'aide qu'ils m'ont apportées pendant
mes années d'études.

SOMMAIRE

Introduction	9
Chapitre I : <i>L'encéphalopathie traumatique</i>	10
Chapitre II : <i>Le «Cirtonal N», composition, effets pharmacologiques</i>	13
Chapitre III : <i>Technique d'administration</i>	21
Chapitre IV : <i>Observations cliniques personnelles</i>	23
Chapitre V : <i>Tolérance du «Cirtonal N» chez l'homme</i>	36
Chapitre VI : <i>Discussion</i>	38
Conclusions	45
Bibliographie	46

INTRODUCTION

La thérapeutique des troubles nerveux dûs aux traumatismes cranio-cérébraux a fait l'objet de plusieurs travaux importants. Nombreuses sont les méthodes de traitement médical ou chirurgical qui ont déjà été préconisées; la thérapeutique des encéphalopathies traumatiques chroniques est, tout particulièrement, hérissée de difficultés.

Nous allons, au cours de ce travail, faire part des résultats obtenus dans des cas d'encéphalopathies traumatiques chroniques ou subaiguës, au moyen du *Cirtonal N*, médicament mis à notre disposition par la *Maison Zyma*.

Avant d'exposer nos observations cliniques, nous jugeons utile de faire une revue générale de la séméiologie concernant les troubles cérébraux post-traumatiques. Dans ce but, nous nous sommes particulièrement inspirés des publications et travaux de notre Maître, le Prof. G. de Morsier.

CHAPITRE I

ENCÉPHALOPATHIE TRAUMATIQUE

(Symptomatologie)

A la suite d'un traumatisme crânio-cérébral on constate généralement les troubles suivants:

1) *Céphalées* dont l'intensité et la localisation peuvent être variables; elles sont provoquées par l'irritation des vaisseaux de la dure-mère qui sont sensibles.

2) *Vertiges*; il s'agit surtout de vertiges aux changements de position, mais ils peuvent également apparaître lorsque le patient est couché.

3) *Troubles de l'équilibration*: Il existe des troubles de l'équilibration dans le plan frontal (signe de Romberg), dans le plan sagittal (pulsion antéro-postérieure ou dans le plan horizontal (épreuve de la marche aveugle).

4) *Troubles neuro-végétatifs*:

a) *Troubles du rythme cardiaque* qui peuvent être extrêmement variables; des crises de tachycardie paroxystiques ont été signalées.

b) *Troubles respiratoires*: Dyspnée persistant généralement plusieurs jours, et qui doit être rapportée à des altérations méso-diencephaliques. Les crises dyspnéiques peuvent persister pendant plusieurs années.

c) *Troubles de la pression artérielle*: Celle-ci peut être très instable et peut varier d'un instant à l'autre.

d) *Troubles de la vaso-motricité*, pouvant créer chez le malade des accès de rougeur, de pâleur ou de l'acrocyanose.

e) *Troubles de la sudation*: Ils surviennent par crises ou parfois d'une façon continue. Cette hypersudation peut persister plusieurs années après l'accident.

- f) *Troubles de la température du corps*: Celle-ci présente une instabilité remarquable et doit être rapportée à des troubles de la neuro-régulation centrale. La courbe de la température est anormale et prend parfois l'aspect d'une fièvre périodique.
- g) *Troubles du sommeil*: On observe souvent une insomnie tenace et résistante aux médicaments. Elle est le symptôme le plus fréquent d'un traumatisé crânien et peut persister pendant de longues années. Rarement il s'agit d'une hypersomnie. Parfois le rythme nyctéméral du sommeil peut être inversé.
Ces troubles correspondent à des altérations méso-diencephaliques.
- h) *Troubles digestifs*: Nausées continues, vomissements, constipation et parfois crises de diarrhée. L'appétit peut être également perturbé (il s'agit souvent d'une inappétence, plus rarement d'une boulimie).
- i) *Troubles du métabolisme*:
De l'eau (polyurie ou oligurie transitoires).
Des graisses (amaigrissement rapide; plus rarement adiposité).
Du sucre (hyperglycémie transitoire en cas d'encéphalopathie traumatique aiguë, relevant également d'une atteinte du diencephale).
- j) *Fatigabilité*: Les centres régulateurs qui conditionnent la fatigue se trouvant dans le méso-diencephale, une hyperfatigabilité se rencontre presque toujours dans les cas d'encéphalopathie traumatique.
- k) *Troubles des fonctions sexuelles*: frigidité, dysménorrhée ou impuissance.
- l) *Troubles de la sécrétion salivaire*: hypersalivation (sialorrhée ou ptyalisme).

5) *Troubles de la mémoire*: Les troubles de la mémoire qu'on rencontre le plus souvent sont des troubles de fixation alors que la mémoire des faits anciens est conservée. Ces troubles s'atténuent à la longue mais dans certains cas rares ils peuvent persister rappelant un syndrome de Korsakoff.

6) *Troubles du caractère*: Ils consistent en nervosité, irritabilité, crises de colère, hyperémotivité et parfois états dépressifs.

Le syndrome psychologique a une importance considérable car les troubles de la mémoire et du caractère, avec les céphalées et les vertiges, sont ceux qui gênent le plus les malades. Ce ne sont pas des «troubles subjectifs» comme on a encore l'habitude de les nommer, mais au contraire des «troubles objectifs» parfaitement reconnaissables par les tests psychologiques.

7) *Troubles moteurs*: On trouve très fréquemment des troubles moteurs d'un côté du corps avec hypotonie et faiblesse musculaire; signe de Mingazzini positif; parfois hyporéflexie tendineuse du même côté. Les réflexes cutanés sont souvent modifiés avec abolition du réflexe plantaire et diminution du réflexe nociceptif.

Il existe parfois des tremblements et des troubles de la série cérébelleuse.

8) *Troubles sensitifs*: On constate fréquemment une hémihypoesthésie du même côté que les troubles moteurs (syndrome sensitivo-moteur). Les malades souffrent parfois de douleur dans une moitié du corps (hémihyperpathie) et presque constamment d'une douleur à la pression du point d'émergence du nerf sous-occipital (nerf d'Arnold).

9) *Troubles sensoriels*:

a) *Troubles olfactifs*: hyposmie ou anosmie.

b) *Troubles visuels*: dysopsie, photophobie, rétrécissement concentrique du champ visuel, troubles de l'accommodation et de la convergence. Parfois dyplopie.

c) *Troubles auditifs*: hyperacousie douloureuse, diminution de l'audition et acouphènes.

d) *Troubles de la gustation*: hypogueusie ou parfois agueusie.

Ces troubles se rencontrent fréquemment du même côté que les troubles moteurs et sensitifs (syndrome sensorio-moteur).

10) *Crises*: A la suite d'un traumatisme cranio-cérébral on peut rencontrer des crises d'aspect très varié: Crises convulsives de grand-mal, crises de petit-mal et crises vertigineuses avec malaises.

CHAPITRE II

LE « CIRTONAL N »

(Composition, effets pharmacodynamiques)

Nous avons étudié dans le Service du Prof. de Morsier l'action d'un médicament qui nous a paru particulièrement efficace dans le traitement des encéphalopathies traumatiques, le *Citronal N*, dont nous exposerons la nature chimique et sommairement les principaux effets physiologiques et cliniques. Le médicament établi par la *Maison Zyma S.A., Nyon*, est présenté sous forme d'ampoules pour injections intraveineuses. Une ampoule de 5,0 cc contient 0,067 g de Mg. en combinaison organique (nicotinate et acétylméthionate de Mg.).

Dans cette revue physiologique et thérapeutique, nous examinerons successivement les effets du Mg, du nicotinate de Mg et de l'acétylméthionate de Mg.

1) *Magnésium.*

Le magnésium est très répandu dans la nature où il occupe, dans l'écorce terrestre, le 8e rang. Il est indispensable à la croissance des végétaux et des animaux.

Chez les animaux, la carence en Mg. empêche la croissance de la souris, du rat, des ruminants; les symptômes de carence sont: la vaso-dilatation, l'arythmie, les convulsions cloniques. On évalue à 200-400 mg de Mg par jour le besoin quotidien de l'homme. L'élimination est rapide, moitié par l'urine, moitié par les selles. Le squelette et les tissus contiennent des proportions élevées de Mg: muscle frais 22 mg %, os frais 100 mg %, cerveau 6-14 mg %, thyroïde 9 mg % (*Javiller*).

Le Mg circule dans tous les liquides de l'organisme, il pénètre

dans toutes les cellules. Dans le sérum sanguin, le taux du Mg varie entre 1,8 et 2,2 mg %; 80 % existe à l'état ionisé et est diffusible; une petite partie est liée aux protéines sériques. (Teneur du liquide céphalo-rachidien: 0,3 mg %. Teneur du lait de vache: 10 mg %).

Actions physiologiques.

Elles dépendent surtout de la voie d'administration. Les effets dépresseurs observés sur le S.N.C. ne se manifestent guère qu'après injection sous-cutanée ou intraveineuse. Par voie orale, la résorption du Mg, incomplète comme celle du calcium, est certainement trop lente pour compenser entièrement la rapidité de l'élimination rénale. Si la fonction rénale est altérée, des quantités toxiques et même mortelles peuvent être résorbées à partir du tractus gastro-intestinal. Les premiers symptômes sont une sensation de chaleur et de soif. Le coma ressemble à celui de l'urémie.

Système nerveux central.

L'injection rapide de fortes doses intraveineuses (par exemple 0,2 g/kg de sulfate de Mg/kg lapin) provoque une anesthésie générale avec abolition des réflexes. L'effet est interprété comme « narcose centrale » (*Meltzer et Auer*), ou comme la conséquence de la curarisation périphérique (*Wiki, Straub*). Les doses subtoxiques se montrent dépressives pour le centre respiratoire. La mort a lieu par arrêt respiratoire; le cœur survit quelques instants. Le magnésium renforce les effets des barbituriques et opiacés, il abaisse la température. On a montré que l'effet sur le système nerveux central précède la curarisation musculaire, ce qui témoigne d'un effet central indépendant. *Stille* fournit en faveur de l'existence d'effets centraux une série d'arguments: l'injection s.c. de Mg à la souris permet de distinguer successivement une action *analgesique* (avant la parésie), *narcotique* (avec conservation de l'excitabilité musculaire et persistance des réflexes), *curarisante*, enfin *paralytique respiratoire*.

Chez les animaux narcotisés au Mg, les analeptiques ont un effet réveillant (*Lindsten*). Les stades successifs de la narcose au

Mg chez l'homme ressemblent à ceux des narcotiques généraux. Chez le rat traité par le Mg, le refroidissement n'augmente pas la consommation réflexe de l'oxygène (*Stille*), témoignage d'une paralysie du centre cérébral de la régulation thermique.

Antagonisme avec le calcium.

Les effets du Mg sont supprimés rapidement par le calcium; l'animal se réveille subitement. Le mécanisme de cette action est inconnu.

Cœur et circulation.

Le magnésium n'exerce pas d'action sur les contractions du muscle cardiaque isolé, il est presque sans influence sur son excitabilité. La conduction intra cardiaque est inhibée par le bloc sino auriculaire et auriculo ventriculaire, d'où l'augmentation progressive de l'espace P.R. du complexe électrocardiographique. L'arrêt de la respiration provoqué par une concentration de 17 à 27 mM/L. dans le sang est toujours suivi d'un arrêt du cœur par fibrillation.

Bien que le magnésium administré à dose relativement faible soit incapable de modifier l'électrocardiogramme, il faut admettre qu'il déprime déjà les impulsions qui proviennent des centres ectopiques, parce qu'il est actif dans le traitement de la tachycardie paroxystique et se montre capable d'abolir les extrasystoles causées par la digitalisation.

Le magnésium provoque une vaso-dilatation périphérique avec légère sensation de chaleur. Les fortes doses sont hypotensives.

Métabolisme, enzymes.

Certains systèmes enzymatiques (phosphatases et transporteurs de phosphates) sont activés par l'ion Mg; celui-ci joue également un rôle dans le métabolisme de l'adénosine-triphosphate, cholinestérase et acétylase. La synthèse naturelle des catalyseurs ferugineux qui gouvernent les processus d'oxydation cellulaire paraît subordonnée à la présence du Mg.

Système nerveux autonome.

L'ion magnésium diminue aussi bien l'excitabilité des nerfs freinateurs que des nerfs accélérateurs. Il s'oppose à l'adrénalo-sécrétion provoquée par le potassium. Son action est antinicotinique sur les ganglions. L'injection de $MgCl_2$ tempère la réaction pressorielle après nicotine, procaïne, hordénine (*Hazard-Savini*), diminue l'intensité du réflexe pressoriel après irritation du splanchnique (*Hazard-Wurmser*), trouble la réaction hyperglycémique (*Hazard-Vaille*), modère plusieurs effets ganglionnaires périphériques (*Stanbury*), entre autres ceux de l'excitation pré-et post-ganglionnaire du ganglion stellaire sur le rythme du cœur, toujours diminué.

Le Mg provoque l'inhibition ou la diminution du réflexe pressoriel après clampage des deux carotides chez le chat narcotisé, expression d'un blocage périphérique.

Nerfs périphériques

Les sels de Mg provoquent un certain degré d'anesthésie par injection sous-cutanée ou application locale. Les concentrations nécessaires sont trop élevées pour présenter un intérêt pratique.

Action musculaire périphérique.

Sur le muscle strié, les sels de Mg se comportent comme des curarisants vrais: ils élèvent la chronaxie du muscle sans modifier celle du nerf. L'excitation nerveuse électrique reste sans effet; celle par l'acétylcholine et la physostigmine également. Sur le muscle lisse, les sels de Mg sont spasmolytiques; sur l'intestin ils inhibent l'effet contracturant du baryum, de l'ergotamine, des parasympathicomimétiques, et sur l'utérus l'effet de l'histamine et des extraits hypophysaires. Ils combattent l'effet de certains hypertenseurs (éphédrine), rétablissent le péristaltisme et le tonus normal.

Action par voie digestive.

L'action des sels de Mg est principalement cholagogue et purgative.

Nous voyons donc que le Mg exerce sur l'organisme des actions multiples, nerveuses, musculaires et surtout ganglioplégiques auxquelles il faudra faire appel pour expliquer son effet thérapeutique.

Action thérapeutique.

L'action sédative antispasmodique, à laquelle vient se surajouter l'effet curarisant, a fait utiliser les sels de Mg dans le traitement du tétanos, de la chorée, de l'éclampsie, des contractions, de l'empoisonnement par la strychnine; on injecte par voie intraveineuse, lente et répétée, jusqu'à 100 cc de la solution de sulfate de Mg à 2,5 %. En cas de surdosage, on combat les effets dépresseurs par la respiration artificielle, les injections d'ésérine et surtout le calcium (chlorure ou gluconate).

La diélectrolyse transcérébrale de Mg a été utilisée avec succès dans tous les états dépressifs (*G. Bourguignon*), le Mg étant, en diélectrolyse transcérébrale, avant tout un « euphorique ».

L'hydroxyde de Mg, $Mg(OH)^2$, obtenu en traitant la magnésie (MgO) par l'eau bouillante, délayée dans de l'eau (lait de magnésie), sert de neutralisant dans l'empoisonnement par les acides et d'antidote de l'acide arsénieux.

2) *Nicotinate de Magnésium.*

La nicotylamide, ou amide de l'acide nicotinique, élément physiologique de toutes les cellules, exerce, dans le métabolisme des glucides, une fonction importante comme groupe prosthétique des codéhydrases I et II, chargées du transfert de l'hydrogène.

Au point de vue thérapeutique, en dehors de ses propriétés antipellagreuses, la nicotylamide est utilisée avantageusement dans des indications très diverses, groupées sous des appellations vagues de fatigabilité, asthénie, inappétence, malnutrition, provoquées peut-être par des polyavitaminoses frustes.

L'acide nicotinique se transforme lentement dans l'organisme en nicotylamide; cette transformation lui confère évidemment tous les effets spécifiques antipellagreu et les propriétés non spécifiques que nous avons rappelées. Fait remarquable, l'action

vasodilatatrice médiocre de l'amide subit dans l'acide une augmentation si impressionnante qu'elle a déterminé la fortune thérapeutique de cet agent médicamenteux: déjà 20 à 40 secondes après le début de l'injection, l'acide nicotinique provoque une hyperémie principalement dans la moitié supérieure du corps, la tête, le cou, les bras, où la peau se congestionne visiblement. Le patient perçoit une sensation de chaleur, parfois intense, accompagnée de picotements. Les expériences de *D. Furtado*, *Mt Moore*, *Cd. Aring* et coll. avaient fait penser que l'acide nicotinique provoquait une hyperémie artérielle cérébrale accompagnée d'une élévation de la pression du liquide céphalorachidien. Cependant, en employant la méthode de Ketty au protoxyde d'azote, *Scheinberg* (1950) a montré que l'acide nicotinique n'a aucune action sur le débit cérébral ni sur la résistance vasculaire du cerveau.

On préconise l'emploi de l'acide nicotinique dans le traitement de la maladie de Raynaud, l'acrocyanose, les algies neurosympathiques et la claudication intermittente.

La dose usuelle simple est semblable par voie orale et voie endoveineuse. L'injection intraveineuse n'est pas dangereuse; jamais encore on n'a enregistré d'accidents graves; toutefois, il est nécessaire de veiller à ce que le patient ne soit pas désagréablement surpris par les symptômes subjectifs (sensation de chaleur, picotements cutanés) semblables à ceux qu'on observe après injection de calcium ou de fer chez les patients sensibles.

Le nicotinate de Mg est le sel magnésien de l'acide nicotinique, parfaitement soluble dans l'eau, non irritant, bien toléré dans les tissus et le sang. Il associe l'action vasodilatatrice de l'acide nicotinique aux effets thérapeutiques du Mg, principalement sédatifs et ganglioplégiques, qu'il porte pour ainsi dire «in loco dolenti» dans une phase immédiate circulatoire accompagnée de bienfaits de l'hyperémie.

3) Acétylméthionate de Mg.

La méthionine, acide aminé essentiel, joue un rôle lipotrope et hépatotrope. Son rôle biochimique réside principalement dans son apport en soufre et la cession de groupes méthyle; elle est

indispensable à la vie des animaux et de l'homme. La carence en méthionine provoque des nécroses hépatiques. Elle a été utilisée avec succès dans diverses intoxications hépatiques, entre autres par les arsénicaux, dans la cirrhose du foie, l'éclampsie, les hypoprotéïnémies, les toxicoses du nourrisson.

L'acétylméthionine, forme soluble de la méthionine, se prête particulièrement bien à l'injection intraveineuse, parce qu'elle est parfaitement tolérée et pour ainsi dire atoxique.

L'acétylméthionate de Mg allie avantageusement une substance physiologique pourvue de propriétés antitoxiques au Mg sédatif et ganglioplégique.

4) Contrôles pharmacologiques (laboratoires Zyma).

1^{er} Effet de l'acétylméthionate de Mg sur la souris et le lapin.

L'acétylméthionate de Mg est soluble dans l'eau, stérilisable à 120°, stable.

L'injection intraveineuse à la souris de 0,5-0,6 cc/20 g souris de la dilution 1/10 (faite à partir d'une solution à 20 %), poussée en 30 secondes, provoque des symptômes immédiats de dépression du système nerveux, paralysie flasque, arrêt respiratoire. Les symptômes sont identiques à ceux qu'entraîne l'injection de divers sels de Mg, entre autres le sulfate de Mg.

L'injection de 1 cc/kg lapin par voie endoveineuse exerce un effet dépresseur analogue sur le système nerveux central. Lorsque l'injection est faite lentement, en deux minutes environ, on voit l'animal, progressivement parésié, demeurer assoupi en décubitus ventral: la tête s'abaisse, les oreilles tombent, la respiration se ralentit. Ces symptômes se dissipent en 1/4 d'heure environ. Le dépassement de cette dose, ou l'injection accélérée, provoquent la mort par parésie et paralysie respiratoire.

Au stade parétique, tous ces symptômes sont immédiatement réversibles par injection de calcium, sous forme de chlorure de calcium à 1 % ou d'acétylméthionate de calcium.

Les expériences montrent que la dose de médicament tolérée par le lapin, à condition que l'injection intraveineuse ne soit pas exagérément rapide, est de 1,0 cc/kg.

2° *Toxicité pour la souris (voie s.c.) et le lapin (voie i.v.) du Cirtonal N; prescriptions pour le contrôle biologique.*

Confirmant les résultats des recherches précédentes, le laboratoire a montré que l'injection de 0,5 cc de Cirtonal N/kg lapin i.v. est bien supportée. L'injection de 1 cc/kg i.v. est généralement mortelle lorsqu'elle est faite en une fois (dans le même temps).

Pour la souris, l'injection sous-cutanée de 0,2 cc/20 g de Cirtonal N provoque la mort en une demi-heure par parésie respiratoire; 0,1 cc/kg par voie sous-cutanée provoque seulement un ralentissement passager de la respiration.

3° *Comparaison de la toxicité du Cirtonal N et du sulfate de Mg chez le lapin et la souris.*

En solutions équimoléculaires, les deux substances ont la même toxicité chez la souris, en injection sous-cutanée, ce qui montre que le principe actif et toxique est l'ion Mg.

CHAPITRE III

TECHNIQUE D'ADMINISTRATION

Nous avons utilisé, dans le Service de Neurologie, le Cirtonal N sous forme d'ampoules de 5 cc, par injection i.v. lente, à raison de trois injections réparties sur une semaine.

Vingt à trente secondes après le début de l'injection, on observe l'apparition d'une importante rougeur de la face et du cou, s'étendant ensuite progressivement dans la partie supérieure du corps. Elle est la conséquence de l'effet vaso-dilatateur du médicament. Cette vaso-dilatation est suivie presque immédiatement par une sensation de picotement et de chaleur au niveau de tout le corps, en particulier la face, la tête et le dos (les injections ont été faites, toujours, en position couchée et très lentement: 4 à 5 minutes).

Certains malades ont noté également une sensation de « pesanteur épigastrique » lors de l'injection, ainsi qu'une sensation de goût métallique ou de sécheresse dans la bouche. Ces phénomènes sont très passagers: la rougeur, la sensation de chaleur et de picotement disparaissent 5-15 minutes après l'administration, alors que la pesanteur épigastrique et la sensation de goût métallique disparaissent immédiatement après l'injection ou au cours même de celle-ci.

Afin d'atténuer ces réactions qui sont parfois désagréables et pour avoir une idée de la tolérance des patients, nous avons toujours procédé à l'injection i.v. de 1 à 2 cc de Cirtonal N par jour, dilués dans 10 cc d'une solution stérile de glucose à 5-10 %. Les malades s'habituent rapidement aux injections, ils supportent des doses de plus en plus élevées, jusqu'à une ampoule de 5 cc en une seule fois (durée de l'injection: 4-5 minutes), ceci même

sans dilution. Les réactions générales sont relativement modérées.

Habituellement, nous avons injecté 3 ampoules de 5 cc de Cirtonal N par semaine, pendant 4-6 semaines, soit au total 10-20 ampoules. Rappelons que chez tous les malades, il est nécessaire de commencer par une faible dose de médicament (1 à 2 cc) dilué dans 5-10 cc de solution glucosée.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nos études cliniques concernant le traitement des encéphalopathies traumatiques subaiguës ou chroniques, au moyen du *Cirtonal N*, portent sur 22 cas: nous exposons ici, à titre d'exemple, 10 d'entre eux; les autres figurent dans le tableau synoptique du chapitre 6.

Cas 1.

Encéphalopathie traumatique subaiguë chez une femme de 29 ans. Céphalées, vertiges, nausées, fatigabilité.

Traitement par le Cirtonal N: amélioration rapide.

Mme Thérèse P. âgée de 29 ans. Hospitalisation du 21 novembre 1955 au 21 janvier 1956.

Anamnèse: Le 19.11.55 la malade fait une chute de bicyclette. Il n'y a pas eu de perte de connaissance. Elle se relève immédiatement et continue son chemin; douleurs contusionnelles violentes dans les deux genoux; ne remarque pas d'autres troubles.

Le lendemain toutefois, elle présente une grande lassitude; dès lors, a de la peine à dormir. Deux jours après l'accident: apparition des céphalées occipitales, malaises dès son lever, perte de connaissance de courte durée avec chute.

Lors de l'admission dans le service, la malade se plaint de céphalées occipitales, nausées, lassitude, vertige au lever et impression d'affaissement du plancher sous les pieds.

Examen: Divers status normaux. Status neurologique: instabilité dans la station debout, titubation à la marche aveugle, pas d'autres troubles neurologiques. La radiographie du crâne et l'examen du fond de l'œil sont normaux.

Diagnostic: Encéphalopathie traumatique subaiguë.

Traitement: traitée par ionisations calciques trans-oculocérébrales, sédatifs et analgésiques usuels sans succès. Dès le 5.1.56, tout en continuant les séances de ionisation calcique, injection de 6 ampoules de Cirtonal N, diluées dans une solution de glucose à 10 % à raison de trois injections par semaine (voir page 21 - la technique détaillée d'administration). L'influence de ce traitement sur les différents troubles est évidente. La fatigabilité, les vertiges, l'état nauséux et les troubles de l'équilibration disparaissent complètement. Toutefois la malade présente encore d'une façon intermittente des maux de tête dont l'intensité et la fréquence diminuent progressivement. La malade quitte le service nettement améliorée. Deux mois après la sortie de l'hôpital, récive. Un traitement de ionisation calcique transcérébrale combinée au Cirtonal N provoque rapidement la disparition des céphalées.

Cas 2.

Encéphalopathie traumatique chronique, chez une femme de 36 ans, secondaire à un accident survenu à l'âge de 15 ans. Céphalées d'abord légères, augmentant progressivement, violentes depuis six ans. Inefficacité de la thérapeutique usuelle. Traitement par le Cirtonal N: dès la première injection, amélioration spectaculaire. Guérison.

Mlle Marthe A. Age 36 ans. Suivie du 15.2.56 au 21.3.56.

En 1935, à l'âge de 15 ans, la patiente fait une chute avec contusion de la tête contre un mur; se relève immédiatement après l'accident et se plaint de vertiges. Ne se souvient pas d'avoir perdu connaissance. Quelques mois après l'accident, elle souffre de céphalées généralisées qui se sont apaisées par la suite sans disparaître. Depuis l'été 1949, les céphalées réapparaissent plus intenses.

Lorsque nous l'examinons, elle se plaint de céphalées généralisées très fortes, constantes, avec prédominance au niveau des régions temporales. La douleur débute parfois par la racine du

nez avec exacerbations momentanées intenses. Pas de perte de connaissance, ni de vertiges. Pas de vomissements.

Examen: les différents status sont normaux. A l'examen neurologique, on constate que les points sous-orbitaires, ainsi que les points d'émergence des nerfs sous-occipitaux (points d'Arnold) sont légèrement douloureux des deux côtés. Pas d'autres signes pathologiques. L'examen du fond de l'œil est normal. L'exploration oto-rhino-laryngologique ne révèle qu'une déviation septale n'expliquant pas les céphalées diffuses dans toute la tête.

Diagnostic: Encéphalopathie traumatique chronique.

Traitement: La malade a utilisé successivement tous les calmants habituels, ainsi que de la Dihydroergotamine, mais sans obtenir de résultats satisfaisants et durables.

Dès le 15.2.56 nous avons institué un traitement au *Cirtonal N* selon la technique habituelle (3 injections de 5 cc par semaine, avec dilution dans le sérum glucosé). Après la première injection déjà, les maux de tête s'apaisent, ils disparaissent complètement après la deuxième injection.

Cette disparition des céphalées se maintient. On a arrêté le traitement après la dixième injection. La malade se sent beaucoup moins fatiguée, travaille activement. Les points d'émergence des nerfs sous-occipitaux et sous-orbitaires restent légèrement douloureux à la palpation, comme avant le traitement.

Cas 3.

Encéphalopathie traumatique chronique, chez une femme de 21 ans.

Céphalées, vertiges, insuffisance de la thérapeutique usuelle.

Amélioration par le Cirtonal N.

Mlle Henriette G. Age: 21 ans. Traitement du 25.1.56 au 23.3.56.

Anamnèse: En juin 1955, contusion de la région frontale gauche, ayant provoqué des céphalées frontales bilatérales. Vers le 15 janvier 1956, nouvelle contusion de la région pariétale droite. Depuis lors, se plaint de céphalées persistantes et de vertiges.

Pas d'autres manifestations pathologiques.

L'examen neurologique ne révèle aucune anomalie.

Diagnostic: Encéphalopathie traumatique chronique.

Traitement: Les différents calmants que la malade a utilisés à domicile sont sans effet satisfaisant. Traitement au Cirtonal N: amélioration. Les céphalées sont beaucoup moins fréquentes, moins intenses et durent moins longtemps. Les vertiges se sont également beaucoup améliorés. L'amélioration persiste; passagèrement, quelques céphalées légères.

Cas 4.

Encéphalopathie traumatique subaiguë.

Céphalées, insomnies, fatigabilité, irritabilité, inappétence.

Guérison par le Cirtonal N.

M. Louis P., 41 ans. Traitement du 3.5.56 au 22.5.56.

Anamnèse: A 13 ans, chute de ski, fissure frontale. fracture du nez, commotion cérébrale. Pas de séquelles.

Le 27 mars 1956, nouvelle chute de ski avec fracture du bras, douleurs dans la nuque, pas de perte de connaissance. Le malade est soigné pour sa fracture, il ne se plaint pas d'autres troubles.

Vers le 15 avril (3 semaines après l'accident). une nuit, il se réveille et ressent des maux de tête généralisés, plus particulièrement localisés dans la région frontale. Soulagé par la Cibalgine. Le lendemain, maux de tête; après le petit déjeuner, nombreux vomissements. Depuis lors, le malade souffre de céphalées généralisées, surtout frontales, de fatigabilité, surexcitation, nervosité, douleurs dans la nuque, inappétence (perte de poids depuis trois semaines: 8 kg). Le médecin consultant prescrit du Cafergot, du Largactil, du Pendiomid sans résultats satisfaisants.

Lorsque nous l'examinons, il se plaint de céphalées généralisées surtout frontales, de troubles du sommeil et de l'appétit, de fatigabilité; état de surexcitation et de nervosité.

L'examen neurologique n'a révélé aucune anomalie, sauf une légère douleur dans la nuque lors de la flexion latérale de la tête à droite. Fond de l'œil: pas de signes pathologiques.

Diagnostic: Encéphalopathie traumatique subaiguë.

Traitement: Injections intraveineuses de Cirtonal N, en tout neuf ampoules de 5 cc, à raison de trois injections par semaine. Dès

la deuxième injection, très nette amélioration. Les céphalées disparaissent. L'appétit redevient normal. Dort très bien, se sent beaucoup moins nerveux et moins fatigué qu'auparavant. Examen neurologique: les douleurs dans la nuque, lors de la flexion latérale de la tête à droite, ont disparu.

Cas 5.

Encéphalopathie traumatique chronique (durée 3 ans) chez un homme de 41 ans (céphalées, insomnie, vertiges, irritabilité, troubles vestibulaires, etc.). Amélioration considérable par le Cirtonal N.

M. Roger M, âgé de 41 ans. Malade hospitalisé à la clinique O. R. L. puis traité par le service de Neurologie du 25 avril 1956 au 29 mai 1956.

Anamnèse: On relève dans les antécédents personnels du malade un rhumatisme avec complications cardiaques (en 1935) et une fracture de la rotule gauche au service militaire. En juin 1952, en transportant des meubles, sa tête est serrée latéralement entre une armoire et la paroi. Il n'y a pas eu de perte de connaissance, mais une sensation particulière de malaise avec des céphalées fronto-pariétales, des douleurs à la nuque (le malade ayant tourné brusquement sa tête en voyant tomber l'armoire).

Hospitalisé à la clinique chirurgicale du 13.6.52 au 1.7.52 pour *commotion cérébrale légère*. La radiographie du crâne n'a pas montré de fracture, et l'examen du fond de l'œil a été trouvé normal. Traité par injections intraveineuses d'une solution de glucose hypertonique, poche de glace sur la tête, administration de sédatifs (Saridon). A la sortie de l'hôpital: pas de vertiges, ni troubles neurologiques, toutefois légère sensation de douleurs à la tête, surtout le soir. Après trois semaines de convalescence, le malade reprend son travail. Souffre souvent de céphalées fronto-occipitales surtout le soir. A souvent des vertiges en changeant de position, pas de nausées. Insomnie, nervosité exagérée (le malade a toujours été nerveux, toutefois beaucoup moins qu'actuellement), ne supporte pas le bruit. Intolérance à l'égard de l'alcool.

Le malade a fait également un séjour à la clinique d'oto-rhino-laryngologie du 9.4.56 au 25.5.56 pour une rhinite chronique, où un examen vestibulaire a montré une dysréflexie croisée avec prédominance du labyrinthe gauche. L'audiogramme a montré une chute en V sur la fréquence 4.000 avec un déficit de 40 à 50 db. Ces troubles accompagnés d'autres plaintes (céphalées fronto-occipitales, vertiges rotatoires aux changements de position, perte de la mémoire surtout pour les faits récents, troubles du sommeil, fatigabilité, irritabilité et intolérance aux bruits) font poser le diagnostic de *syndrome post-commotionnel*.

Traitement : Somnocal et plusieurs séances de ionisation calcique.

Nous avons suivi ce malade du 25.4.56 au 29.5.56. Outre les troubles cités plus haut, l'examen neurologique a montré la présence d'un nystagmus horizontal, dans les regards latéraux extrêmes. Nystagmus vertical bilatéral dans le regard vers le haut. Points sus- et sous-orbitaires douloureux du côté gauche. *Membres sup.* : dysmétrie à gauche à l'épreuve index nez, réflexes brachio-tendineux faibles des deux côtés. *Tronc* : absence des réflexes cutanés abdominaux et abdominaux musculaires. *Membres inférieurs* : tendance à l'abaissement à gauche dans l'épreuve de Mingazzini. Dysmétrie à gauche à l'épreuve talon genou. Réflexes patellaires faibles mais symétriques ainsi que les réflexes achilléens. Réflexes nociceptifs plantaires moins prononcés à gauche. *Equilibration* : Romberg négatif. Romberg sensibilisé : oscillation puis chute à gauche. *Marche aveugle* : légère déviation à gauche.

Diagnostic : Encéphalopathie traumatique chronique.

Traitement : Les injections intraveineuses de Cirtonal N ont influencé très nettement les symptômes. Dès la dixième injection, le malade ne ressent plus de maux de tête, il a retrouvé un sommeil normal. Au total, injection de 15 ampoules à raison de trois injections par semaine. A la fin de ce traitement, nous avons noté la disparition complète des céphalées, ainsi que des vertiges ; sommeil physiologique ; très bon appétit (le malade souffrait également d'inappétence lors de notre premier examen). D'autre part, le malade se sent beaucoup moins nerveux et plus tolérant aux bruits. Il se trouve plus apte au travail et moins fatigable. Ses

facultés de concentration et d'attention sont améliorées. Par contre, le malade ne remarque pas que sa mémoire se soit améliorée. Mais les tests psychologiques concernant la mémoire, pratiqués avant et après le traitement, montrent une nette amélioration de l'efficiencia mnésique. Le malade quitte le service pratiquement guéri; diminution des douleurs provoquées lors de la pression des points sus- et sous-orbitaires du côté gauche, moindre déviation à la marche aveugle, disparition du nystagmus vertical; disparition également de la dysmétrie du membre inférieur gauche lors de l'épreuve talon-genou. Reprise des occupations professionnelles.

Cas 6.

Encéphalopathie traumatique aiguë chez un homme âgé de 58 ans. Perte de connaissance, puis désorientation, anosmie, dysmétrie, hypoguesie, hypoacousie, vertiges, céphalées, insomnie, fatigabilité. Amélioration rapide par le Cirtonal N, reprise du travail.

M. Auguste P. âgé de 58 ans. Séjour dans le second service de chirurgie du 2.3.56 au 20.3.56. Traité par le Service de Neurologie du 31.3.56 au 20.4.56.

Ce malade a été renversé par une motocyclette le 3.3.56. Il demeure inconscient sur la chaussée. Transporté dans le second service de chirurgie, il reprend connaissance; on constate une amnésie rétrograde et antérograde et une désorientation dans le temps et l'espace. Il n'a pas présenté d'otorragie ni de rhinorragie, mais une hémorragie conjonctivale et un hématome de la face à gauche. Se plaint de douleurs frontales et temporales gauches.

L'examen neurologique, à l'entrée dans le IIe service de chirurgie, met en évidence: nerfs crâniens normaux, dysmétrie bilatérale aux membres supérieurs et inférieurs, absence des réflexes tendineux des membres supérieurs et inférieurs.

T. A. H. 140/90. Pouls radial régulier, bien frappé, 90 par minute. *Diagnostic*: Encéphalopathie traumatique aiguë (commotion cérébrale). Le 5.3.56, le status neurologique persiste sans modification.

Orientation meilleure dans le temps et l'espace, céphalées temporales. Le 17.3.56, maux de tête violents, infiltration de novocaïne du nerf sous-occipital à gauche. Les ionisations transcérébrales atténuent les céphalées sans les faire disparaître.

Lors de notre premier examen, le 31.3.56, le malade se plaint de fatigabilité, de céphalées, de vertiges, d'insomnie. L'examen neurologique montre: hypoguesie, anosmie, hypoacousie bilatérale, vision indistincte. Points sus- et sous-orbitaires douloureux à gauche, ainsi que le point d'Arnold. La force musculaire est légèrement diminuée du côté gauche. Diminution bilatérale de la force de préhension. Légère dysmétrie à l'épreuve de l'index nez du côté droit; réflexes brachio-tendineux plus vifs à droite. Hypertonie aux mouvements passifs des deux côtés. Réflexes patellaires et achilléens vifs des deux côtés, cutané plantaires normaux.

Injections i. v. de Cirtonal N: après les premières injections déjà, amélioration. Le malade reçoit au total 9 ampoules de Cirtonal N. Après cette série d'injections, le patient se sent plus dispos, les céphalées ont nettement diminué, les vertiges également; ils réapparaissent atténués et passagèrement après des changements brusques de position. Diminution des troubles de l'équilibration et de la fatigabilité. Le sommeil est redevenu normal. Malgré cette amélioration fonctionnelle évidente, le status neurologique reste sans changement.

Cas 7.

Encéphalopathie traumatique passant à la chronicité. Troubles de la mémoire, vertiges, nausées et vomissements, céphalées. Electroencéphalogramme pathologique. Guérison par le Cirtonal N.

Ferdinand H. âgé de 32 ans. Séjour dans le Service de Neurologie du 4.5.55 au 22.7.55.

Anamnèse: Rien de particulier dans les antécédents personnels. En 1947, accident de la circulation avec fracture du fémur gauche; guérison.

En 1954, commotion cérébrale (accident d'automobile) et hospitalisation à la clinique chirurgicale du 17.7.54 au 25.9.54. Pas

de perte de connaissance, mais céphalées intenses, vertiges, nausées et troubles mnésiques importants. Traumatisme fronto-temporal droit. Pas de plaie extérieure mais sensibilité à la pression. Radiographie du crâne: pas de fracture, calcification de la faux du cerveau. Fond de l'œil normal. Examen oto-rhino laryngologique: diminution marquée de l'audition aérienne pour les fréquences au dessus de 2000 pour l'oreille gauche, imputable au traumatisme. Le traitement (poche de glace, repos au lit et ionisations calciques transcérébrales) n'influence pas les symptômes. On procède alors à des injections intraveineuses de glucose hypertonique qui provoquent une amélioration. A la sortie: céphalées au lever. nervosité et troubles de la mémoire. Reprise du travail qu'il est obligé d'interrompre après huit mois pour céphalées pariétales gauches, vertiges, nausées, vomissements et importants troubles mnésiques particulièrement gênants dans ses occupations professionnelles (le patient est garçon de café).

A l'entrée, examen neurologique normal. Examen ophtalmologique normal. Examen oto-rhino-laryngologique: déficit de type perception sur la fréquence 6000 plus accusé à gauche (où le déficit atteint 40 db.) qu'à droite (10 db.), type de courbe en V qui est fréquent dans les traumatismes crâniens.

Electro-encéphalogramme: tracé franchement anormal par l'aspect continu et diffus de dysrythmie lente, l'apparition de fréquences lentes, instables et d'images ayant l'aspect de complexes pointes-ondes, au niveau de l'hémisphère gauche, dans la zone fronto-temporale et fronto-centrale (Dr. F. Martin).

Diagnostic: Encéphalopathie traumatique avec prédominance de troubles mnésiques.

Traitement: Le patient est d'abord traité par des injections de Largactil et des ionisations calciques transcérébrales. On note une légère amélioration des céphalées, mais les troubles mnésiques sont inchangés. Association au traitement habituel des injections i.v. de Cirtonal N: après 10 jours de traitement (5 injections), le malade se sent plus dispos. Les vertiges, les nausées, les vomissements et les céphalées ont disparu. Nette amélioration des troubles mnésiques étudiés par une méthode de rappels associatifs et fixation d'une série de positions.

Cas 8.

Encéphalopathie traumatique chronique chez un homme de 31 ans. Séquelles d'hémiplégie droite, amnésie, vertiges, céphalées, anosmie, agueusie, trouble de l'équilibration. Traitement par le Cirtonal N. Amélioration des céphalées, des troubles de l'équilibre, de la dysarthrie.

M. Raymond R., âgé de 31 ans. Séjour dans le Service de Neurologie du 9.6.55 au 1.2.56.

En octobre 1954, ce patient a fait une chute de 6 mètres. Perd aussitôt connaissance. Envoyé d'urgence à la clinique chirurgicale : coma profond avec légère agitation, sous forme de défense lors des essais de mobilisation. Dyspnée. Fracture oblique externe du radius droit, fracture du maxillaire inférieur, fracture de l'apophyse montante du maxillaire supérieur. Examen neurologique : pupille droite plus grande que la gauche avec légère exophtalmie et petit hématome sous-conjonctival ; ébauche d'extension du gros orteil à droite. Une semaine après : hémiparésie à droite, somnolence. A la sortie de la clinique chirurgicale le 25.1.55, l'hémiparésie droite s'est améliorée, les mouvements sont presque normaux ; la marche est encore un peu hésitante et la parole difficile. Céphalées dans la région fronto pariétale droite, vertiges et douleurs dans la colonne cervicale lors des mouvements de rotation de la tête. Incapacité totale de travail.

Lors de son entrée dans le Service de Neurologie le 9.6.55, on constate un syndrome pyramidal droit, une anosmie et une agueusie bilatérale, des troubles de l'équilibre avec pulsion à gauche au Romberg, une hypoacousie droite de transmission, une hypoexcitabilité vestibulaire droite, d'importants troubles mnésiques à l'examen psychologique. Céphalées hémicrâniennes à droite, vertiges et dysarthrie. A l'encéphalographie gazeuse on constate une dilatation ventriculaire bilatérale, plus accusée à gauche. Fond de l'œil normal.

Diagnostic : Encéphalopathie traumatique avec séquelles d'hémiplégie droite, amnésie.

Traitement : Au début, injections i. v. de glucose, vitaminothérapie, ionisations calciques transcérébrales et physiothérapie. Malgré le

traitement, l'état de ce patient reste stationnaire pendant plusieurs mois. On commence dès le 29.6.55 une série de 21 injections de Cirtonal N à raison de trois fois une ampoule par semaine. A partir de la dixième injection, le patient manifeste une amélioration de la force musculaire à droite, des céphalées, des troubles de l'équilibration, de la dysarthrie; par contre, le traitement n'a pas eu d'influence sur les troubles mnésiques, sur l'hypoacousie droite, l'anosmie et l'agueusie.

Dans les mois qui suivirent le patient reçut encore plusieurs cures.

Cas 9.

Encéphalopathie traumatique chronique chez un homme de 45 ans, alcoolique. Crises convulsives. Céphalées, vertiges, hyperalbuminorachie. Guérison par le Cirtonal N.

M. Fernand D., âgé de 45 ans. Séjour du 27.6.55 au 16.8.55.

Ce patient a fait plusieurs séjours dans le Service de Neurologie pour alcoolisme, crises de delirium tremens, et encéphalopathie traumatique.

En 1938, fracture pariétale gauche suivie d'un coma pendant 2-3 jours. Dès lors, intolérance à l'alcool, sensation de lourdeur dans la tête. En 1954, nouvel accident, avec delirium tremens, traité dans le service de neurologie avec cure de désintoxication à l'apomorphine.

Entre dans le Service de Neurologie le 27.6.55 où il présente deux crises convulsives avec perte de connaissance. Se plaint de céphalées diffuses et de vertiges qui l'empêchent de travailler. L'examen neurologique est normal.

L'encéphalographie gazeuse montre une dilatation ventriculaire et une agénésie du septum. Le L.C.R. montre une hyperalbuminorachie, avec réaction de Pandy et de Nonne positives.

L'examen psychologique met en évidence un affaiblissement léger de la mémoire chez un sujet dont l'intelligence est un peu en-dessous de la moyenne.

Diagnostic: Encéphalopathie traumatique chronique.

Alcoolisme chronique. Crises convulsives.

Traitement: Dès le début du séjour, injections i. v. d'une solution de glucose à 30 %, vitamino-thérapie. Les céphalées ont légèrement diminué d'intensité, mais les vertiges persistent. Le 16.7.55 nous avons commencé les injections de Cirtonal N. Après la quatrième injection, le patient prétend ressentir une amélioration. Après 14 injections, disparition des céphalées et des vertiges, sensation de bien-être. Quitte le service le 16.8.55, reprend son travail à 100 % une semaine plus tard.

Cas 10.

Encéphalopathie traumatique aiguë chez un homme de 55 ans, fracture du crâne; céphalées, vertiges, insomnie, aphasie de dénomination, troubles de l'équilibration et de la mémoire. Traitement par le Cirtonal N. régression rapide des symptômes.

M. Joseph P., âgé de 55 ans. Malade hospitalisé en chir. II et suivi par le Service de Neurologie du 2.5.55 au 19.8.55.

Anamnèse: accident de la circulation le 9.4.55. Paralysie du bras droit. La radiographie du crâne met en évidence deux fractures de la région temporo-pariétale gauche.

Diagnostic: fracture du crâne, commotion cérébrale, lésion du plexus brachial droit.

Liquide C. R. hypertendu, nombreuses hématies fraîches. Examen neurologique 23 jours après le traumatisme montre la disparition de la paralysie du bras droit, état confusionnel. L'examen psychologique fait par le Prof. Rey révèle une perception visuelle difficile, une aphasie de dénomination, des troubles mnésiques de fixation et d'évocation. Depuis le 15 mai, le patient se plaint de céphalées frontales gauches, de vertiges, d'insomnie. Au Romberg, on a constaté une chute en arrière. Amélioration par un traitement au Pendiomid, durant une vingtaine de jours. Résultat passager, réapparition des céphalées, des vertiges et de l'insomnie.

Le 2.7.55, début du traitement par le Cirtonal N (2 injections hebdomadaires). Dès la deuxième injection, le patient signale spontanément une amélioration importante: diminution des céphalées, sommeil tranquille. Total des injections: quinze, à raison de deux, puis trois par semaine, parfaitement supportées. Amélioration rapide: les céphalées fronto-pariétales disparaissent presque entièrement, vertiges et instabilité sont très atténués; disparition de l'insomnie. Au point de vue neurologique: l'aphasie de dénomination a disparu, les troubles mnésiques d'évocation également. Examen neurologique de sortie: rien d'anormal.

L'examen de contrôle en août 1956 a révélé la rechute des céphalées et des vertiges.

CHAPITRE V

TOLÉRANCE DU «CIRTONAL N» CHEZ L'HOMME

A part les réactions bénignes immédiates (rougeur, sensation de chaleur et de picotement) indiquées dans le chapitre 3, nous n'avons remarqué aucun phénomène d'intolérance ou allergique. Les démangeaisons aux bras et au dos, qui surviennent chez certains malades après les injections, disparaissent régulièrement en 10 à 15 minutes.

Chez plusieurs de nos malades, nous avons contrôlé à plusieurs reprises la tension artérielle et le pouls, recherché les réflexes sino-carotidien et oculo-cardiaque, avant et après chaque injection. Nous avons également contrôlé l'électrocardiogramme, l'hémogramme, la vitesse de sédimentation et le taux des électrolytes dans le sang au début et à la fin du traitement.

Voici le résultat de nos observations:

Tension artérielle: Baisse passagère de la pression de 5 à 10 mm de Hg chez 10 malades, augmentation (chez un hypertendu moyen) ou diminution irrégulière (5-10 mm Hg) chez trois autres, pas de modification chez 6 sujets.

Pouls radial: Il est généralement inchangé. On observe parfois une légère accélération ou un léger ralentissement.

Réflexe sino-carotidien et oculo-cardiaque: Lors de la pression des globes oculaires chez 7 malades, le pouls s'est ralenti de 2-5 battements de plus après l'injection qu'avant. Il s'est ralenti de 1 à 3 battements de moins chez quatre malades. Chez 5 autres, les résultats ont été variables: augmentation, diminution ou non modification du réflexe.

La réactivité n'est donc pas modifiée. Après les injections, le ralentissement du pouls est parfois un peu plus accusé.

Formule sanguine: Notre contrôle a été fait chez 10 malades avant et après l'administration d'une série de 10 à 20 injections de Cirtonal N. Les modifications observées dans la numération des divers éléments sanguins ne dépassent pas les variations physiologiques.

Vitesse de sédimentation: Elle n'est pas modifiée (contrôle chez 10 sujets).

Electrolytes sanguins: Le contrôle fait chez 10 malades, avant et après l'administration d'une série de 10-20 ampoules de Cirtonal N, n'a montré que de très légères modifications dans la limite physiologique. Néanmoins, nous résumons ici nos constatations:

- a) *Calcium total*: Diminution de 0,4 à 5 meq/l. (mili-équivalent par litre) chez 5 malades. Augmentation de 0.40 meq/l. chez un malade. Pas de modification chez 4 malades.
- b) *Phosphore inorganique*: Augmentation de 0.10 à 0,40 meq/l. chez 7 malades. Diminution de 0.70 à 0.90 meq/l. chez 2 malades. Pas de modification chez un autre malade.
- c) *Phosphatase acide*: Augmentation de 1 à 2.6 U.K. (unité de King) chez 8 malades. Diminution de 0.5 à 2.30 U.K. chez 2 malades.
- d) *Phosphatase alcaline*: Diminution de 0.5 à 1.40 U.B. (unité de Bodansky) chez 7 malades. Augmentation de 0.3 chez l'un et pas de modification chez les 2 autres.

La teneur en sodium, potassium, chlore, reste inchangée.

Electrocardiogramme: Pas de modification du tracé (chez 11 malades). Deux patients ont été examinés peu avant, pendant et après l'injection; tracé sans modification.

Coagulabilité sanguine: Nous avons également contrôlé les différents tests de la coagulabilité sanguine: rétraction du caillot, temps de prothrombine (*Quick*), test de tolérance à l'héparine in vitro à 38° (*Soulier*) et le thrombélastogramme (méthode de *Hartert*) chez trois patients, avant et après le traitement au Cirtonal N. Les modifications observées sont toutes dans les limites physiologiques.

CHAPITRE VI

DISCUSSION

Dans le chapitre 4, nous avons exposé 10 observations détaillées de patients traités par le Cirtonal N dans le Service de Neurologie. Le total de nos patients présentant une encéphalopathie traumatique subaiguë ou chronique, et traités par ce médicament, se monte à 22. Leur symptomatologie est généralement classique : céphalées, vertiges, nausées ou vomissements, irritabilité, fatigabilité, troubles du sommeil, de l'équilibration et de la mémoire.

Pour éviter les redites et simplifier l'exposé, nous avons réuni toutes nos observations dans un tableau synoptique sommaire qui rend compte des principaux faits de la symptomatologie, du traitement et de ses résultats.

En outre, pour évaluer l'activité du médicament et montrer ses effets thérapeutiques, nous avons réuni dans un deuxième tableau les symptômes présentés par nos patients et groupé les résultats thérapeutiques obtenus en : disparition complète, amélioration et échec.

De tous les symptômes, les céphalées sont les plus fréquentes ; viennent ensuite les vertiges, les nausées, les troubles du sommeil, les troubles de l'équilibration, les altérations mnésiques, l'irritabilité et la fatigabilité. On est en droit de considérer, pensons-nous, que les résultats du traitement sont favorables, puisque en ce qui concerne les céphalées 9 patients sur 21 se déclarent guéris, et 11 améliorés. Nous n'avons observé qu'un échec. Pour ce qui est des vertiges, leur disparition complète a eu lieu chez 6 patients sur un total de 13. Ils ont été améliorés chez 7 autres malades. Nous n'avons constaté aucun échec. Nous avons obtenu également de bons résultats sur les nausées et les vomissements. Quant aux troubles du sommeil qui sont souvent gênants

et tenaces, on constate leur disparition complète chez 5 patients sur un total de 7. L'état d'un malade a été amélioré; notre traitement est resté sans résultat chez un seul patient.

Le Cirtonal N a de même amélioré les troubles de l'équilibration: tous nos malades présentant ces symptômes ont plus ou moins bénéficié de cette thérapeutique; les échecs complets ont été rares. Les troubles mnésiques, malgré plusieurs améliorations confirmées par des tests psychologiques, se montrent relativement résistants. Toutefois, ce résultat ne nous surprend pas, puisque chacun sait que ces troubles forment une catégorie de symptômes très résistante à toutes les médications. Le tableau montre encore l'effet bienfaisant que le Cirtonal N exerce sur divers troubles: l'irritabilité, la fatigabilité, l'inappétence.

Parmi nos observations nous relevons deux cas de disparition des troubles visuels, la disparition d'un hémisyndrome sensitif et deux améliorations d'un hémisyndrome sensitivo-moteur.

Dans l'appréciation de l'efficacité thérapeutique, il est souvent difficile de faire la part des améliorations spontanées. Toutefois, il semble que la thérapeutique utilisée ait favorisé certaines récupérations, tout particulièrement dans des cas où l'état des malades était resté stationnaire depuis plusieurs années, malgré les diverses thérapeutiques utilisées. Dans plusieurs cas, l'amélioration s'est manifestée très rapidement, après quelques injections déjà.

Le Cirtonal N est donc un médicament qui mérite d'être utilisé en neurologie dans le traitement des encéphalopathies traumatiques.

TABLEAU I

Symptomatologie abrégée et traitement par le Cirtonal N de 22 patients atteints d'encéphalopathie traumatique

Nom, âge, date de l'accident, symptomatologie prévalente.	Thérapeutique préalable. Effets du traitement par le Cirtonal N.
1. Encéphalopathie traumatique chronique (obs. 2). Marthe A., 35 ans. Traumatisme crânio-cérébral fermé en 1935. Céphalées généralisées constantes.	Sédatifs, analgésiques usuels : amélioration passagère. Cirtonal 12 ampoules : <i>disparition des céphalées dès la 2e injection.</i>
2. Encéphalopathie traumatique chronique . Anne-Marie B., 25 ans. Commotion cérébrale en 1951. Céphalées occip., vertiges, état dépressif.	Calmants, analgésiques usuels. Cirtonal 17 amp. associées au Luminal : <i>amélioration des céphalées et des vertiges.</i> Psychogramme nettement amélioré.
3. Encéphalopathie traumatique . Hélène B., 35 ans, traumat. crânio-cérébral fermé, en 1953. Céphalées diffuses, surtout temporales, vertiges, nausées, irritabilité.	Légère amélioration par Largactil, ionisation calcique. Cirtonal 20 ampoules : <i>amélioration des céphalées, des vertiges, des nausées et de l'irritabilité.</i>
4. Encéphalopathie traumatique suivie d'hydrocéphalie . Vital D., 64 ans. Commotion cérébrale en 1953. Céphalées occipitales intermittentes, inappétence, sommeil médiocre, diminution de l'acuité visuelle, diplopie, troubles mnésiques, fatigabilité augmentée.	Résultats peu satisfaisants par Vaso-rutine, Largactil, sédatifs, ponction lombaire, physiothérapie. Cirtonal 13 amp. associé aux ionisations calciques : les résultats ne peuvent être appréciés étant donné l'état du malade.

5. **Encéphalopathie traumatique chronique, crises convulsives** (obs. 9). Fernand D., 44 ans. Fracture pariétale gauche en 1938 et traumatisme crânio-cérébral fermé en 1954. Céphalées diffuses, vertiges, crises épileptiques.
Sédatifs et analgésiques divers sans effet. Cirtonal 14 amp.: *disparition complète des céphalées et des vertiges.*

6. **Encéphalopathie traumatique chronique** (obs. 3). Henriette G., 21 ans. Contusion frontale gauche en 1955 et pariétale droite en 1956. Céphalées frontales, vertiges.
Sédatifs et analgésiques. Cirtonal 20 amp.: *amélioration des céphalées et des vertiges.*

7. **Encéphalopathie traumatique chronique** (obs. 7). Ferdinand H., 31 ans. Traumatisme fronto-temporal droit en 1954. Céphalées pariétales gauches intenses, vertiges, nausées, vomissements, troubles mnésiques.
Amélioration passagère par analgésiques, Largactil, ionisation de Ca. Adjonction du Cirtonal 5 amp.: *disparition complète des céphalées, des vertiges, des nausées et des vomissements; amélioration des troubles mnésiques.*

8. **Céphalées vraisemblablement post-traumatiques.** Syndrome de Klinefelter. Charles J., 32 ans, traumatisme crânio-cérébral fermé en 1939. Céphalées surtout frontales, colères classiques, perte de connaissance, vertiges. Eunuchoïde.
Toute thérapeutique sans effet. Cirtonal 12 amp.: *légère amélioration des céphalées, des vertiges et de la nervosité.*

9. **Encéphalopathie traumatique subaiguë avec amaurose.** Lebrecht L., 59 ans, traumat. frontal dr. en déc. 1955. Céphalées bitemporales et amaurose œil droit.
Ionisation Ca. Cirtonal 18 amp.: *disparition complète des céphalées. Récupération de la vision centrale norm. à droite. Rétrécissement du champ visuel des deux côtés.*

10. **Encéphalopathie traumatique.** Marie Louise L., 26 ans. Contusion pariétale droite en 1954. Céphalées, nausées, vomissements, vision et audition diminuées, hémiparésie droite.
Cirtonal 8 amp.: *disparition complète des céphalées, des nausées, des vomissements et de l'hémisynd. sensitif droit. Pas de modification des troubles visuels et auditifs.*

11. **Encéphalopathie traumatique chronique, avec hémisyndrome sensitivo-moteur gauche discret.** Adolphe M., 50 ans, traumatisme crânio-cérébral avec fracture en 1953 et 1954. Céphalées fronto-pariétales, troubles du sommeil, rétrécissement bilatéral du champ visuel.
Sédatifs analgésiques usuels sans effet. Cirtonal 8 amp.
Aucune amélioration.

12. **Encéphalopathie traumatique chronique** (obs. 5). Roger M., 41 ans. Traumatisme crânio-cérébral fermé en 1952. Céphalées, vertiges, insomnie, irritabilité, intolérance au bruit, troubles mnésiques, sexuels, vestibulaires, fatigabilité; troubles de l'attention et de la concentration, inappétence.

13. **Encéphalopathie traumatique subaiguë** (obs. 1). Thérèse P., 29 ans. Traumatisme crânio-cérébral fermé nov. 1955. Céphalées occipitales, nausées, vertiges, lassitude, titubation à la marche aveugle.

14. **Encéphalopathie traumatique subaiguë** (obs. 4). Louis P., 41 ans. Traumatisme crânio-cérébral fermé en 1928 et 1956. Céphalées généralisées (surtout frontales), insomnie, inappétence, irritabilité et fatigabilité depuis le dernier traumatisme.

15. **Encéphalopathie traumatique** (obs. 6). Auguste P., 58 ans. Traumatisme crânio-cérébral fermé en mars 1956. Céphalées, vertiges, insomnie, troubles de l'équilibration, fatigabilité, léger hémisyndrome sensitivo-moteur gauche.

16. **Encéphalopathie traumatique**. Mina-Olga T., 38 ans. Traumatisme crânio-cérébral fermé en mai 1956. Céphalées, photophobie, tendance à perte d'équilibre, nervosité, troubles mnésiques.

17. **Encéphalopathie traumatique subaiguë**. Luciano P., 34 ans. Traumatisme crânio-cérébral fermé en juillet 1956. Céphalées fronto-pariéto-occipitales gauches, vertiges, insomnie.

Sédatifs analgésiques usuels, ionisation calcique: sans effet. Cirtonal 15 amp.: *disparition complète des céphalées et des vertiges, sommeil et appétit normaux, fatigabilité et troubles psychiques très améliorés.*

Ionisation calcique, sédatifs et analgésiques usuels sans effet. Cirtonal 7 amp. (+ ionisation Ca): *disparition complète des nausées et des vertiges; titubation et lassitude très diminuées.* Récidive: disparition des troubles par le Cirtonal N + ionisation calcique transcérébrale.

Gangliopléaniques et analgésiques habituels sans effet.

Cirtonal 9 amp.: *disparition complète des céphalées; sommeil et appétit normaux, fatigabilité et troubles psychiques améliorés.*

Ionisation calcique: légère amélioration. Cirtonal 9 amp.: *amélioration des céphalées, des vertiges, de la fatigabilité et des troubles de l'équilibration. Sommeil normal.* Pas de modification de l'hémisyndrome sensitivo-moteur gauche.

Calmants habituels, Largactil, ionisation calcique sans effet.

Cirtonal 10 amp. associé au Largactil: *disparition complète des céphalées, de la photophobie et des troubles de l'équilibration; nervosité diminuée, troubles mnésiques améliorés.*

Cirtonal 17 amp. associé à la ionisation calcique: *amélioration des céphalées, disparition complète des vertiges. Sommeil normal.*

18. **Encéphalopathie traumatique** (obs 10). Joseph P., 55 ans. Fracture temporo-pariétale gauche 1955. Céphalées, vertiges, insomnie, troubles de l'équilibration et de la mémoire, aphasie de dénomination.
Pendiomid: légère amélioration de courte durée.
Cirtonal 15 amp.: *disparition des céphalées, des troubles mnésiques, de l'aphasie de dénomination; amélioration des vertiges et des troubles de l'équilibration; sommeil normal.* Rechute des céphalées et des vertiges après une année.
19. **Encéphalopathie traumatique chronique**. Bertha R., 45 ans. Traumatisme crânio-cérébral en 1936. Céphalées occipitales, troubles de l'équilibration, hémisyndrome sensivo-moteur gauche.
Ionisation calcique: amélioration légère des céphalées. Cirtonal 5 amp. associé à la ionisation calcique: *amélioration des céphalées, des troubles de l'équilibration et de l'hémisyndrome sensitivo-moteur gauche.*
20. **Encéphalopathie traumatique chronique** (obs. 8). Raymond R., 31 ans. Traumatisme crânio-cérébral en 1954. Céphalées hémicrâniennes droites, vertiges, séquelles motrices d'hémiplégie, dysarthrie, troubles d'équilibration, troubles mnésiques, agueusie et anosmie.
Cirtonal: plusieurs cures de 21 amp. associées aux ionisations calciques: *amélioration des céphalées et des vertiges; force musculaire augmentée, diminution des troubles de l'équilibration et de la dysarthrie. Anosmie, agueusie et troubles mnésiques: pas de modification.*
21. **Encéphalopathie traumatique, cervico-dorso-lombalgies par spondylose**. Mathilde Z., 55 ans. Traumatisme crânio-cérébral en 1954 et 1955. Céphalées violentes en casque, douleurs dorso-lombaires, parfois vertiges, nausées au réveil, insomnie, troubles mnésiques.
Cirtonal 8 amp. associé aux ionisations calciques: *amélioration des céphalées, disparition complète des vertiges, des nausées; sommeil normal, diminution des douleurs dorso-lombaires; pas de modification des troubles mnésiques.*
22. **Encéphalopathie traumatique**. Anne-Marie D., 18 ans. Traumatisme crânio-cérébral fermé en août 1956. Céphalées fronto-occipitales, parfois vomissements ou nausées.
Cirtonal 9 amp. associé à la ionisation calcique: *amélioration des céphalées; n'a pas eu de nausées ou vomissements pendant son séjour.*

TABLEAU II

**Fréquence des symptômes observés chez 22 patients
atteints d'encéphalopathie traumatique subaiguë
et chronique, traités par le Cirtonal N**

Effets thérapeutiques

Désignation des symptômes	Nombre total	Disparition complète	Amélioration	Echec
Céphalées	21	9	11	1
Vertiges	13	6	7	—
Nausées	6	4	2	—
Vomissements	3	3	—	—
Tr. du sommeil	7	5	1	1
Tr. mnésiques	6	1	3	2
Tr. de l'équilibration	6	1	5	—
Irritabilité	5	—	5	—
Fatigabilité	4	—	4	—
Inappétence	2	2	—	—
Tr. visuels	4	2	—	2
Etats dépressifs	1	—	1	—
Intolérance au bruit	1	—	1	—
Hémisynndrome sensitif ou sensitivo-moteur	5	1	2	2

CONCLUSIONS

Nous avons étudié dans le Service de Neurologie de l'Hôpital cantonal de Genève l'effet d'un nouveau médicament, le CIRTONAL N, sur les encéphalopathies traumatiques.

Ce médicament associe l'effet du magnésium et de l'acide nicotinique sous forme de combinaison avec un acide aminé. Les effets pharmacologiques principaux de ce médicament sont vasodilatateurs, sédatifs, ganglioplégiques; on l'emploie habituellement par voie intraveineuse.

Les observations de 22 malades atteints d'encéphalopathie traumatique avec symptomatologie habituelle (céphalées, vertiges, nausées, vomissements, irritabilité, fatigabilité, troubles du sommeil, de l'équilibration et troubles mnésiques) sont exposées en détail.

Nous n'avons pas observé de réactions secondaires nécessitant l'arrêt du traitement; l'injection intraveineuse a toujours été poussée lentement, le patient étant étendu.

Le CIRTONAL N a exercé des effets favorables dans des encéphalopathies traumatiques, en particulier sur les céphalées, les vertiges, les nausées et les troubles du sommeil.

BIBLIOGRAPHIE

- Aring, C. D. et coll*: Effect of nicotinic acid and related substances on intracranial blood flow of man.
Arch. Neurol. and Psychiat. Chicago, 46: 649, 1941.
- La Barre, J.*: Les effets des sels magnésiques sur le système nerveux.
Journées thérapeutiques de Paris. Paris, G. Doin & Cie, 235, 1947.
- Binet, L. et Binet, P.*: Le sommeil magnésien.
Bull. Acad. Méd., 138: 395, 1954.
- Blanc, R.*: De l'utilisation de l'association méthionine-acide folique chez les précirrhotiques avec le contrôle du laboratoire; étude basée sur 23 observations.
Semaine hôpitaux Paris, 29: 4226, 1953.
- Borglin, N. E. et Lindstèn*: On the Combined Effect of Neostigmine and Pentamethylentetrazol or β -phenylisopropylamine on Magnesium Anesthesia.
Acta pharmacol. et toxic., 5: 309, 1949.
- Bourguignon, G.*: Rapport sur la diélectrolyse de Mg. dans les maladies nerveuses.
Journées thérapeutiques de Paris. Paris, G. Doin & Cie, 301, 1947.
- Busse, W., Wolf, J. et Lendle, L.*: Zur Frage des nervösen oder muskulären Angriffspunktes von darmwirksamen Pharmaka. (Nach Versuchen am Trendelenburgschen Präparat).
Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 218: 177, 1953.
- Furtado, D.*: Sur l'emploi de l'acide nicotinique dans les thromboses cérébrales.
Rev. neurol., 74: 138, 1942.
- Hazard, R. et Savini, E.*: Action antinicotinique de l'ion magnésium.
Arch. internat. pharmacodyn. théér., 88: 393, 1952.
- Hazard, R. et Vaille, C.*: Action de l'ion de magnésium sur la glycémie chez le lapin.
Arch. internat. pharmacodyn. théér., 54: 211, 1936.
- Hazard, R. et Wurmser, L.*: Action curarisante vraie des sels de magnésium.
C. R. Soc. Biol., 107: 453, 1931.
- Hazard, R. et Wurmser, L.*: Action du magnésium sur l'excitabilité du sympathique.
C. R. Soc. Biol., 108: 944, 1931.
- Hazard, R. et Wurmser L.*: Antagonisme de l'ion potassium et de l'ion magnésium sur l'adrénalo-sécrétion.
C. R. Soc. Biol., 117: 864, 1934.

- Von Hof, C. et Schneider, H. H.*: Über die Wirkungsweise von Magnesium im Gegensatz zu Curarin und Nicotin.
Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 214: 176, 1952.
- Javiller, M.*: Préface à l'étude des propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques du magnésium.
Journées thérapeutiques de Paris. Paris, G. Doin & Cie, 203, 1947.
- Konzett, H. et Rothlin, E.*: Die Wirkung synaptotroper Substanzen auf gewisse efferente und afferente Strukturen des autonomen Nervensystems.
Experientia, 9: 794, 405, 1953.
- Lindstèn*: Voir Borglin, N. E. et Lindstèn.
- Meltzer, S. J.*: Inhibitory and anesthetic properties of magnesium salts.
Med. Record, 68 (25): 965, 1905.
- Meltzer, S. J. et Auer, J.*: Physiological and Pharmacological Studies of Magnesium Salts. General anæsthesia by subcutaneous injections.
Am. j. Physiol. 14 (4): 366, 1905.
- Meltzer, S. J. et Auer J.*: The narcotizing effect of magnesium salts upon nerve fibres.
Am. j. Physiol., 16: 233, 1906.
- Moore, M. T.*: Treatment of multiple sclerosis with nicotinic acid and vitamin B₁; preliminary report.
Arch. Internal Med., 65: 1, 1940.
- Morsier, G. de*: Pathologie du diencéphale. Le syndrome psychologique et le syndrome sensorio-moteur.
Arch. Suisse Neurol. et Psychiat., 54 161, 1944.
- Morsier, G. de*: Les encéphalopathies traumatiques.
Lyon Chirurgical. Tome 44, 3: 1949.
- Morsier, G. de, Rey A., Franceschetti, A. et Barbey, Ed.*: Les encéphalopathies traumatiques. Etude neurologique, psychologique, ophtalmologique et otologique. Rapports présentés à la Société Suisse de Neurologie, Zürich, 6-7 décembre, 1941.
Arch. Suisse Neurol. et Psychiat., 50: 161-370, 1943.
- Næss, K.*: Peripheral effects of Magnesium and Curare.
Acta pharmacol. et toxic., 8: 137, 1952.
- Nieper, H. A.*: Physiologische Grundlagen und Indikationen der Magnesiumtherapie.
Die Medizinische, Stuttgart, F. K. Schattauer, 1282, 1954.
- Pittoni, A. et Rossi, C. R.*: Sul meccanismo d'azione dei fattori lipotropi; metabolismo lipidico epatico, metionina e inositolo.
Arch. sc. biol., Capelli, 38: 47, 1954.
- Romme, R.*: L'anesthésie chirurgicale par le sulfate de magnésie.
Presse méd., 9: 67, 1906.
- Scheinberg, P.*: The effect of nicotinic acid on cerebral circulation.
Circulation, 1: 1148, 1950.
- Schæn, R. et Kæppen, S.*: Untersuchungen über den Angriffsort der Weckwirkung des Calciums bei der Magnesiumnarkose.
Arch. f. exper. Path. u. pharmacol., 154: 115, 1930.

- Stanbury, J. B.*: Blocking action of magnesium ion on sympathetic ganglia.
J. Pharmacol. Exper. Therap., 93: 52, 1948.
- Stille, G.*: Zur pharmakologischen Wirkung des Magnesiums.
Arzneimittel-Forschung, 5: 141, 1955.
- Stransky, E.*: Untersuchungen über die Magnesiumnarkose.
Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 78: 122, 1915.
- Straub, W.*: Tetanustherapie mit Magnesiumsulfat. Erfahrungen am tetanus-
kranken Menschen bei intravenöser Einführung des Magnesiumsulfats.
Münch. Med. Wchnschr., 10: 341, 1915.
- Sraub, W.*: Experimentelle Untersuchung über wesen und Aussicht der
Tetanustherapie mit Magnesiumsulfat.
Münch. Med. Wchnschr., 1: 25, 1915.
- Watson, C. J.*: Prognosis and treatment of hepatic insufficiency.
Ann. Internal Med., 31: 405, 1949.
- Wiki, B.*: Sur les propriétés pharmacodynamiques des sels de magnésium.
J. physiol. pathol., 8: 794, 1906.
-

